

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ANESTHÉSIE
PAR LE
CHLOROFORME

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Vendredi 27 Décembre 1907 à 1 heure

PAR

M^{lle} S. FRISON

Président	M. ROGER, professeur.
Juges.	MM. BRISSAUD, professeur.
	GAUCHER, professeur.
	SICARD, agrégé.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1907

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ANESTHÉSIE
PAR LE
CHLOROFORME

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.....	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale.....	A. GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale	DEJERINE
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	QUÉNU
Thérapeutique.....	G. POUCHET
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.....	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT
Pathologie comparée et expérimentale	Gilbert BALLET
	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE
	LANDOUZY
	HAYEM
Clinique des maladies des enfants.....	DIEULAFOY
Clinique des maladies syphilitiques.....	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.....	JOFFROY
	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU
	SEGOND
	BERGER
	RECLUS
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD
	BAR
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.	COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON	DUVAL	LENORMANT	PROUST
BRINDÉAU	GOSSET	LÉPER	RENON
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BBUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFEL, chef
CARNOT	JEANSELME	MARION	des trav. anat.
CASTAIGNE	JOUSSET	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBÉ	MULON	ZIMMERN

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ANESTHÉSIE

PAR LE
CHLOROFORME

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Vendredi 27 Décembre 1907 à 1 heure

PAR

M^{lle} S. FRISON



Président	M. ROGER, professeur.
Juges.	MM. BRISSAUD, professeur.
	GAUCHER, professeur.
	SICARD, agrégé.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

A LA MÉMOIRE DE

Monsieur le Docteur MERKLEN

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur Gilbert BALLET

Monsieur le Professeur LANDOUZY

Monsieur le Professeur BAR

Monsieur le Professeur agrégé BRINDEAU

Monsieur le Professeur agrégé MÉRY

A MES CHEFS DE CLINIQUE

Monsieur le Docteur LORTAT-JACOB

Monsieur le Docteur Armand DELILLE

Monsieur le Docteur IZELIN

Monsieur le Docteur TERRIEN

INTRODUCTION

Nous ne parlerons pas ici de la découverte des anesthésiques, cette étude ayant été faite maintes fois (1 et 2), pas plus d'ailleurs que de leur application en clinique.

Mais, en préface à ce travail, qui traite uniquement d'une question de mécanisme physiologique, nous rappellerons brièvement les différentes théories qui se sont proposé d'expliquer la cause de l'anesthésie. Un certain nombre d'auteurs ont invoqué des modifications de la circulation cérébrale analogues à celles du sommeil naturel : Durham (3), en 1860, constate l'anémie du cerveau chez le lapin pendant le sommeil ; en 1861 Hammond (4) observe que pendant l'anesthésie chloroformique le cerveau est pâle et anémié ; Bedford-Brown (5) constate, au début de l'anesthésie, une suractivité de la circulation cérébrale ; Samson (6), opérant sur des grenouilles, trouve les centres nerveux anémiés pendant le sommeil anes-

1. DASTRE. *Les Anesthésiques*. Paris, Masson, 1890.

2. CH. RICHET. *Dictionnaire de Physiologie*. Article : Anesthésie.

3. DURHAM, *The physiology of the sleep*, cité d'après Cl. Bernard. Leçon sur les Anesthésiques. Baillière, 1875.

4. HAMMOND. *On Wakefulness*, d'après Cl. Bernard.

5. BEDFORD-BROWN. *American Journal of medical Science*, 1860, d'après Cl. Bernard.

6. SAMSON. *Chloroform ; its action and administration*, d'après Cl. Bernard.

thésique. Les expériences faites par ces auteurs ne donnent pas l'explication du phénomène, mais vérifient une loi générale : la circulation diminue dans tout organe au repos, elle augmente dans tout organe qui travaille. L'hyperhémie constatée par Bedford-Brown correspond à la phase d'excitation du début de l'anesthésie ; lorsque celle-ci est établie il y a toujours anémie cérébrale.

Pour Cl. Bernard (1) l'anesthésie est due à une modification physiologique de la cellule. Un muscle placé au-dessus de vapeurs de chloroforme acquiert de la rigidité. L'examen histologique montre que le protoplasme est coagulé. Si le muscle est exposé un temps moins long aux vapeurs de chloroforme il ne subit qu'une demi-coagulation. Il en serait de même pour les cellules nerveuses. Et ce serait ce phénomène qui supprimerait momentanément l'activité du protoplasme.

A la même époque C. Binz (2) émet une hypothèse analogue. Il place des coupes de substances cérébrales dans une solution de chlorhydrate de morphine. Il constate alors une coagulation partielle mais définitive du protoplasme. Ceci ne peut s'accorder avec le phénomène de l'anesthésie qui a pour condition essentielle une modification toute momentanée et transitoire. Pour Dubois (3) la narcose serait due à une déshydratation du protoplasme. Il a montré par des expériences que les tissus animaux et les plantes exposés aux vapeurs anesthésiantes laissent échapper une grande quantité d'eau. Mais le phénomène observé par Dubois paraît être le résultat d'une lésion du protoplasme, d'une rupture d'équilibre entre le con-

1. CLAUDE BERNARD. *Loc. cit.*

2. C. BINZ. Zür Wirkungsweise schlafmachender Stoffe. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1876-1877, t. XVI, p. 310-318.

3. DUBOIS. *L'anesthésie physiologique et ses applications*, 1894, p. 15.

tenu cellulaire et la membrane permettant au suc cellulaire de s'écouler au dehors.

E. Bauman et A. Kast (1) expérimentant sur les sulfoses pensent que l'action analgésique serait due à certains groupements chimiques qui se séparent de l'anesthésique dans l'organisme.

Diehl (2) combat cette théorie : elle n'explique pas les cas de narcose instantanée qui par cela même ne permettent pas une lente transformation de la substance anesthésique.

Bibra et Harless (3) constatent qu'après l'anesthésie il y a diminution de la quantité de graisses contenues dans les différents organes. Cette doctrine est inadmissible ; en effet, on ne peut pas se représenter comment se ferait la reconstitution des graisses de l'organisme pendant la période du réveil.

Avec Overton (4) et Hans Meyer (5) apparaît une théorie basée sur des observations très intéressantes. La cellule en dehors de ses constituants protéiques contient des substances dites « lipoides ». On comprend par ce terme toutes les substances solubles dans l'éther : graisses neutres, lécithine, cholestérine et autres. Pour ces auteurs, toutes les substances solubles dans les graisses sont des anesthésiques. Leur action dépend de leur solubilité dans les graisses d'une part, dans l'eau d'autre part. Le rapport de la solubilité dans les graisses à la solubilité dans l'eau constitue le « coefficient de partage », coefficient qui varie dans le même sens que l'intensité

1. E. BAUMAN et A. KAST. Über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1890, t. XIV, p. 52-75.

2. DIEHL. Thèse Marburg, 1894.

3. BIBRA et HARLESS. Cité d'après Overton (Voir renvoi suivant).

4. E. OVERTON. *Studien über die Narkose*. 1 vol., 195 p., 1901, G. Fischer Iena.

5. HANS MEYER. Welche Eigenschaft der Anaesthetica bedingt ihre narcotische Wirkung. *Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1899, vol. XLII, p. 109-118.

d'action d'un narcotique. Overton a déterminé pour les anesthésiques qu'il a étudiés, en particulier l'éther et le chloroforme, le coefficient de partage entre l'eau et l'huile ; il a mesuré la grandeur de l'effet narcotique en plongeant des têtards dans des solutions de concentrations différentes. Constantement, il a vu concorder la grandeur de l'effet anesthésique avec la grandeur du coefficient de partage.

Benjamin Moore et Herbert E. Roaf (1) n'admettent pas cette conception de l'action des anesthésiques. A la suite d'un grand nombre d'expériences sur la solubilité respective du chloroforme dans l'eau, les solutions salines, et les solutions de matières protéiques (hémoglobine), ils arrivent à cette conclusion que l'action anesthésique est due à une combinaison d'ordre physique ou chimique entre l'anesthésique et les matières protéiques de la cellule.

Dans une autre série d'expériences (2) Roaf montre que le chloroforme, l'éther, l'acide carbonique, l'acide acétique, et la coagulation par la chaleur apportent un changement dans l'état physique des constituants inorganiques des tissus. Ce changement consiste en une libération des sels minéraux qui sont capables de diffuser à travers une membrane de parchemin en plus grand nombre qu'avant l'action de ces agents. Ces résultats ont été observés avec les globules sanguins, le cerveau, le foie, le rein. Roaf pense que la mise en liberté des sels est le résultat d'un changement dans l'équi-

1. BENJAMIN MOORE et HERBERT E. ROAF. An experimental study of the physical chemistry of anaesthesia in relationship to its causation. *Thompson Yates and Johnston Laboratories Reports*, 1905, t. II, p. 151-191.

Voir aussi : *Proceedings of the Royal Society*. 1904, t. LXXIII, p. 382, et 1905, t. LXXVII, p. 86.

2. HERBERT E. ROAF. On the effect of narcotic Agents in the detachment of electrolytes from cell proteins. *Bio-chemical Journal*, 1907, t. II, p. 412-430.

libre entre ces sels et les matières protéiques de la cellule, changement dû à la présence des anesthésiques. Il conclut à la possibilité d'un phénomène semblable dans l'organisme au moment de la narcose.

J. Pohl (1), à la suite de dosages de chloroforme dans le sang et les tissus trouve que le cerveau contient plus de chloroforme que le sang ; et que dans le sang, les globules qui renferment de la lécithine fixent plus de chloroforme que le sérum.

C. Archangelsky (2), dans des expériences faites avec l'hydrate de chloral et l'acétone, observe le même phénomène.

Maurice Nicloux (3), après des dosages de chloroforme dans les tissus trouve que parmi eux le cerveau, le bulbe, la moelle sont ceux qui en renferment le plus ; le bulbe et la moelle plus que le cerveau ; exception faite cependant pour le tissu graisseux qui en fixe de très grandes proportions. Ce fait est tout à fait en rapport avec la propriété qu'a le chloroforme de dissoudre les graisses et réciproquement.

J. Tissot (4), par une série d'expériences, constate également que les centres nerveux ont une plus grande capacité d'absorption pour le chloroforme que les autres tissus.

1. J. POHL. Ueber Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms im thierischen Organismus. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1890-1891, vol. 28, p. 238-255.

2. C. ARCHANGELSKY. Ueber die Vertheilung des chloralhydrats und Acetons im Organismus. *Archiv für experimentelle Pathologie and Pharmakologie*, 1901, vol. XLVI, p. 347-371.

3. MAURICE NICLOUX. Sur la quantité de chloroforme dans les tissus et en particulier dans le tissu adipeux au moment de la mort par cet anesthésique. *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 206.

4. TISSOT. Etude expérimentale des rapports entre les proportions de chloroforme contenues dans le sang et dans les tissus pendant l'anesthésie et les effets qu'elles produisent. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*. 1906, t. VIII, p. 442-453.

*
* *

Toutes les recherches faites sur les mammifères éveillent l'idée d'une relation possible entre l'anesthésie et la présence de graisses dans les centres nerveux.

Dans le cas du chloroforme dont nous nous occupons dans ce travail la solubilité dans l'eau est négligeable vis-à-vis de la solubilité dans les graisses. Cet anesthésique puissant, confirmerait en ceci les idées de Hans Meyer et d'Overton relatives au coefficient de partage.

Il est alors possible d'admettre que les matières grasses ou substances analogues sont les seules qui entrent en jeu pour la fixation du chloroforme au cours de l'anesthésie. Dans ces conditions la quantité de chloroforme fixée par un tissu devra dépendre de la quantité de graisses qu'il renferme. Cela revient à dire que le rapport entre la teneur d'un organe en chloroforme et la teneur de cet organe en graisses devra être un nombre commun à tous les organes situés dans les mêmes conditions circulatoires.

Dans une première série d'expériences nous nous sommes proposé de vérifier quelle est la valeur de ce rapport et s'il est constant.

Puis, nous avons essayé de déterminer comment il varie avec la durée de l'anesthésie.

Et enfin nous avons cherché, s'il existe pour les graisses et substances analogues un point de saturation correspondant à la mort de l'animal.

Nous avons entrepris ce travail sous la direction de M. le Docteur Maurice Nicloux, professeur agrégé à la Faculté de Médecine. Nous lui adressons ici nos vifs remerciements pour la bienveillance avec laquelle il nous a guidée.

PREMIÈRE PARTIE

DOSAGE DU CHLOROFORME

Pour faire nos dosages de chloroforme, il nous fallait une méthode simple et précise. Nous avons employé le procédé de M. Maurice Nicloux (1), qu'il décrit de la façon suivante.

Dosage de petites quantités de chloroforme pur.

« On connaît la réaction classique de J. B. Dumas.



« Cette réaction peut-elle s'appliquer aux petites quantités de chloroforme (au maximum 0 gr. 1) et peut-on éviter la complication du tube scellé ? On y arrive de la façon suivante :

« On introduit dans un ballon bouché par un bouchon de liège muni d'un réfrigérant à reflux de grande surface (réfrigérant d'Allihn ou à double circulation) un volume déterminé d'une solution alcoolique titrée de chloroforme (obte-

1. MAURICE NICLOUX. Sur le dosage de petites quantités de chloroforme. *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 88. Méthode de dosage de petites quantités de chloroforme dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque. *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 93. Voir aussi *Bulletin de la Société Chimique*, 1906, 3^e série, t. XXXV, p. 321-330.

« nue en brisant au sein de l'alcool une ampoule de verre
« contenant un poids connu de chloroforme) et le volume
« d'alcool nécessaire pour compléter le volume à 60 cc. puis
« 10 cc. de potasse alcoolique à 10 0/0, exempte de chlorures.

« On porte à l'ébullition 30 à 45 minutes et pour plus de
« sûreté 1 heure pour les quantités supérieures à 50 milligr.
« en ayant soin de ne pas effectuer une distillation active
« complètement inutile. Ce temps écoulé la réaction est
« terminée. On refroidit le ballon, on fait passer le contenu
« dans un verre à expérience, on le lave avec de l'eau distil-
« lée (15 cc. environ en deux fois) on ajoute deux gouttes de
« phtaléine du phénol en solution alcoolique à 3 0/0, on aci-
« difie franchement (de coloration), mais avec le plus petit
« excès possible, par de l'acide nitrique pur étendu au 1/3 et
« on ajoute une pincée de carbonate de chaux pur, celui-ci
« sature l'excès d'acide et rend ainsi le milieu neutre. On
« peut aussi neutraliser exactement par de l'acide sulfurique
« d'abord assez concentré puis 1/10 normal environ ; dans
« le liquide exactement décoloré il s'est alors précipité du
« sulfate de potasse dont on ne tient nul compte. Que l'on ait
« employé l'un ou l'autre des deux procédés, au liquide
« neutre on ajoute 2 cc. d'une solution de chromate neutre
« de potasse à 5 0/0 et on titre avec une solution de nitrate
« d'argent à 8 gr. 535 par litre dont 1 cc. représente 2 milligr.
« de chloroforme.

« L'observation du virage est naturellement le point capi-
« tal de l'opération, car d'elle dépend l'exactitude du dosage.
« On peut opérer de deux façons : 1° Verser du nitrate d'ar-
« gent jusqu'à l'obtention d'une teinte rouge brun due au
« chromate d'argent, teinte que l'on choisira toujours la
« même, et lors du dosage, retrancher du chiffre lu le nom-
« bre de dixièmes de cent. cubes nécessaires pour obtenir
« cette même teinte lorsqu'on opère avec de l'eau distillée ;
« 2° apprécier le terme même de la réaction de la façon sui-

« vante (c'est à ce dernier mode opératoire que je me suis
« arrêté) : on verse le nitrate d'argent, chaque goutte qui
« tombe produit un sillage rouge qui disparaît rapidement
« au début, puis plus difficilement au fur et à mesure de l'ad-
« dition progressive du nitrate d'argent ; à un moment donné
« il y a virage, mais si faible que l'expérimentateur est tenté
« de faire tomber de la burette une ou deux gouttes de plus ;
« c'est un tort ; et, pour apprécier le véritable virage, à son
« moment exact, on opère ainsi : on a, à côté de soi, dans un
« flacon qui servira à cet usage, le mélange provenant d'un
« dosage antérieur, dans lequel, une fois la teinte rouge brun
« obtenue, on a versé un léger excès de chlorure de sodium
« qui a ramené le tout au jaune franc. La comparaison des
« deux teintes, celle du flacon (excès de chlorure) et celle du
« verre à expérience au moment du virage est alors très
« aisée, et la moindre trace de chromate d'argent rouge brun,
« qui salit plus qu'il ne colore, le mélange de chlorure d'ar-
« gent et de carbonate de chaux ou de sulfate de potasse pré-
« cipité se voit avec la plus grande netteté. Dans ces condi-
« tions, un demi-dixième de cent. cube de la solution de
« nitrate d'argent à 8 gr. 535 par litre (dont 1 cc. comme je
« l'ai dit plus haut représente 2 milligr. de chloroforme) effec-
« tue le virage, et cela d'une façon très nette ; la quantité de
« chloroforme est donc déterminée avec une erreur absolue
« qui ne dépasse pas un dixième de milligr. ; une erreur
« relative qui est de 1 0/0 environ, la quantité de chloroforme
« oscillant autour de 10 milligr. de 0,2 0/0 quand cette quan-
« tité est de 50 milligr.

Dosage du chloroforme dans un liquide aqueux quelconque en particulier dans le sang.

« Il est bien évident que le problème du dosage de petites
« quantités de chloroforme dissous dans le sang, dans l'eau

« ou dans un liquide aqueux quelconque serait résolu si on
« pouvait séparer la totalité du chloroforme et l'amener à
« l'état de dissolution dans l'alcool, car alors on se trouverait
« exactement dans les conditions du dosage que j'ai indiquées
« plus haut.

« Cette séparation s'effectue aisément de la façon suivante :

« On ajoute au sang ou au liquide aqueux cinq fois son
« volume d'alcool (80 à 95°) acidifié par l'acide tartrique
« (0 gr. 25), on rend ainsi le milieu acide, on place le tout
« dans un ballon bouché au liège et on distille. Je me sers
« exclusivement, à cet effet, de l'appareil de Schlöesing
« (employé couramment à la distillation de l'ammoniaque
« lors des dosages d'azote par la méthode de Kjeldhal) ; cet
« appareil fonctionne comme un véritable appareil à distilla-
« tion fractionnée sans en avoir la fragilité.

« On recueille le liquide distillé dans une éprouvette gra-
« duée de 50 cc. dans laquelle on a soin de mettre avant toute
« distillation 10 cc. d'alcool à 95°, la partie effilée du tube
« de verre qui recueille le liquide condensé plonge, dès le
« début de l'opération, dans cet alcool. On évite ainsi une
« évaporation possible du chloroforme.

« Le chloroforme bouillant à la température de 60°8, l'al-
« cool à la température de 78°, l'ébullition engendre un
« mélange de vapeurs de chloroforme, d'alcool et d'eau, tout
« d'abord très riches en chloroforme qui distille le premier,
« puis en alcool, et en distillant le tiers du volume total con-
« tenu dans le ballon, tout le chloroforme se trouve réuni
« dans l'éprouvette à l'état de dissolution alcoolique. En opé-
« rant sur 20 cc. de liquide aqueux, additionné de 95 cc.
« d'alcool, puis de 5 cc. d'une solution alcoolique d'acide
« tartrique à 5 0/0 on recueillera 40 cc. de distillat, qui,
« ajouté aux 10 cc. d'alcool primitif placé dans l'éprouvette,
« donnera un volume total de 50 cc. Ces 50 cc. sont mis dans
« un ballon, le volume après lavage à l'alcool de l'éprouvette

« se trouve complété à 60 cc. ; on se trouve alors exactement
« dans les conditions du dosage en milieu alcoolique, et il
« suffira d'en suivre point pour point toutes les indications ».

Dosage du chloroforme dans les tissus (1).

« Le tissu est coupé en menus morceaux au sein même de
« l'alcool, et traité ensuite comme le sang ».

1. MAURICE NICLOUX. *Soc. de Biologie*, 1906, t. LX, p. 206.

DEUXIÈME PARTIE

TECHNIQUE

Pour anesthésier l'animal nous avons employé la soupape de Muller, dans laquelle le flacon d'inspiration renferme un mélange de 25 centimètres cubes de chloroforme et de 75 centimètres cubes d'huile. Un dispositif spécial (tube à brome traversant le bouchon de la soupape d'inspiration) permet des additions successives de chloroforme au fur et à mesure de sa disparition. L'animal est soumis à l'action du chloroforme pendant un temps variant entre une heure et deux heures et demie ; au bout de ce temps, on pousse l'anesthésie à fond jusqu'à ce que mort s'ensuive.

Le cerveau, le bulbe et le cervelet sont extraits immédiatement.

De plus, nous avons pensé qu'il serait intéressant de déterminer dans quelles proportions le chloroforme se fixe, dans la substance grise d'une part ; dans la substance blanche d'autre part. Pour effectuer la séparation de ces deux substances nous plaçons le cerveau dans une éprouvette au sein d'un mélange réfrigérant de glace et de sel. Au bout de deux heures environ l'organe est congelé ce qui permet la séparation assez facile des deux substances. A cet effet, on coupe le cerveau en tranches fines, la substance grise et la substance blanche apparaissent avec leur coloration propre très nette, et on peut alors les isoler facilement au bistouri ;

on les reçoit immédiatement dans des flacons tarés contenant de l'alcool.

Pour vérifier s'il y a un rapport direct entre la quantité de chloroforme fixée par un tissu et la teneur en graisses de ce tissu, il était nécessaire de déterminer :

1° La quantité de chloroforme fixée par 100 gr. de tissu frais au cours de l'anesthésie : le dosage est fait par la méthode décrite précédemment.

2° La quantité de graisses contenue dans 100 gr. de tissu frais. Cette quantité est obtenue en déterminant de la manière suivante l'extrait chloroformé du tissu (1).

La substance étudiée, dans laquelle le chloroforme a été dosé au préalable, est recueillie dans une capsule tarée et mise à l'étuve à 100° pendant 24 heures. On détermine ainsi l'extrait sec. On en prélève 0 gr. 500 que l'on soumet à l'épuisement par le chloroforme dans l'appareil de Soxhlet (2), en prolongeant cette opération pendant une heure. Puis, on évapore le dissolvant et on pèse l'extrait chloroformé. On en déduit par un calcul simple la quantité de graisses ou substances analogues contenues dans 100 gr. de tissu frais (3).

1. Nous avons ainsi fait intervenir toutes les substances qui par leurs propriétés de dissoudre ou d'être dissoutes par le chloroforme, pouvaient constituer un facteur important de fixation de cet anesthésique.

2. Des extractions ayant duré des temps différents (jusqu'à 3 heures) nous ont montré qu'au bout d'une heure on obtenait la totalité de l'extrait chloroformé.

3. En prenant pour exemple la 1^{re} ligne du 1^{er} tableau :

22 gr. d'extrait sec correspondent à 100 gr. de substance fraîche ; or si 100 gr. d'extrait sec donnent un extrait chloroformé égal à 37 gr. 2, 22 gr. d'extrait sec ou ce qui revient au même 100 gr. de substance fraîche donnent $\frac{37,2 \times 22}{100} = 8 \text{ gr. } 2.$

Et si 8 gr. 2 fixent 38 mg. 55 de chloroforme, 100 gr. fixeront

$$\frac{0,0385 \times 100}{8,2} = 0 \text{ gr. } 47.$$

TROISIÈME PARTIE

FIXATION DU CHLOROFORME PAR LES DIFFÉRENTES PARTIES DU SYSTÈME NERVEUX PENDANT L'ANESTHÉSIE PROLONGÉE ET MORTELLE.

Les expériences qui vont suivre sont toutes relatives à des anesthésies de longue durée comprises entre une heure et deux heures et demie et poussées jusqu'à la mort de l'animal. Nous avons pensé réaliser ainsi l'imprégnation maxima des tissus par l'anesthésique.

Expérience I. — Durée : 2 heures 14 minutes.

Chienne 7 kg.

8 h. 14. — Début de l'anesthésie avec un mélange de 25 cc. de chloroforme et 75 cc. d'huile.

8 h. 20. — Syncope. On donne de l'air, respiration artificielle.

8 h. 30. — On donne de nouveau le chloroforme.

8 h. 32. — Abolition des reflexes cornéens. Anesthésie. Respiration calme.

10 h. 45. — Arrêt de la respiration.

10 h. 46. — Arrêt du cœur.

	Quantité exprimée en milligr. de chloroforme pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quan- tité de chloroforme à l'extr. chloroformé ou quantité de chlo- roforme en grammes pour 100 grammes d'extrait chloroformé
Substance grise. .	38,55	22	37,2	8,2	0,47
Substance blanche.	70,8	29,6	57,2	16,9	0,42
Bulbe	67	30,7	53,6	16,4	0,40
Cerveau	48,2	23,8	48,8	11,6	0,41

Expérience II. — Durée : 2 heures 38 minutes.

Chienne 17 kg.

8 h. 20. — Début de l'anesthésie.

8 h. 22 — Sommeil anesthésique.

9 heures. — Agitation. Plaintes.

9 h. 40. — Sommeil calme.

11 heures. — Arrêt de la respiration. Mort.

	Quantité de chloroforme exprimée en milligr. pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quan- tité de chloroforme à l'extr. chloroformé ou quantité de chlo- roforme en grammes pour 100 grammes d'extrait chloroformé
Substance grise. .	37,4	22	39,8	8,7	0,43
Substance blanche.	60	29,3	50,8	14,8	0,40
Cervelet	35,4	22,2	42,2	9,3	0,38
Cerveau	43	23,8	43,8	10,7	0,40

Expérience III. — Durée : 55 minutes.

Chien 11 kg.

8 h. 45. — Début.

8 h. 50. — Anesthésie. Respiration régulière.

9 heures. — Respiration faible. On donne de l'air pendant 5 minutes.

9 h. 20. — Inspirations profondes.

9 h. 25. — Sommeil calme.

9 h. 45. — Mort.

	Quantité de chloroforme 1 en milligr. pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quan- tité de chloroforme à l'extr. chloroformé ou quantité de chlo- roforme en grammes pour 100 grammes d'extrait chloroformé
Substance grise. .	38,2	22,2	38	8,4	0,45
Substance blanche.	60	29	50,4	14,6	0,41
Cerveau	48	23,7	48	11,3	0,42

Expérience IV. — Durée : 2 h. 37 minutes.

Chien 12 kg. 500.

8 h. 14. — Début de l'anesthésie.

8 h. 20. — Plaintes, agitation.

8 h. 23. — Anesthésie.

9 h. 5. — L'animal se plaint, s'agite, semble se réveiller. On ajoute 10 cc. de chloroforme au mélange anesthésique.

9 h. 10. — Sommeil calme.

10 heures. — Quelques mouvements. On ajoute de nouveau 10 cc. de chloroforme.

10 h. 6. — Respiration régulière.

10 h. 45. — On ajoute 10 cc. de chloroforme.

11 heures. — Mort.

	Quantité de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Bulbe	52,8	30,8	39,4	12,12	0,44
Cervelet	45,7	23,2	53	12,3	0,37
Cerveau	43,5	22,8	44,2	10,08	0,43

Expérience V. — Durée : 1 h. 10.

Anesthésie d'un chien de 8 kg.

10 heures. — Début.

10 h. 2. — Agitation violente.

10 h. 3. — Respiration calme.

10 h. 5. — Anesthésie.

10 h. 15. — Respiration lente et saccadée. On donne de l'air.

10 h. 17. — Reprise de l'anesthésie. Respiration toujours irrégulière.

11 h. 15. — Mort.

	Quantité de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Substance grise. .	40	22,1	39	8,6	0,44
Substance blanche.	63,2	28,5	50,5	14,3	0,46
Bulbe	66,5	28,8	58	16,7	0,39
Cervelet	37,1	25	39,5	9,8	0,37
Cerveau	50	22,5	48	10,8	0,45

Expérience VI. — Durée : 2 heures.

Jeune chien.

10 h. 1. — Début de l'anesthésie.

10 h. 2. — Agitation.

10 h. 3. — Anesthésie.

10 h. 8. — Respiration lente, saccadée. On donne de l'air.

10 h. 10. — On reprend l'anesthésie.

10 h. 21. — L'animal respire mal, on donne de l'air pendant cinq minutes.

10 h. 25. — Respiration calme.

11 h. 50. — On ajoute 10 cc. de chloroforme.

Midi. — On ajoute encore 10 cc. de chloroforme.

Midi 3. — Mort.

	Quantité de chloroforme exprimée en milligr. pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Cerveau	45,1	21,3	52	11,07	0,41

Ces expériences montrent qu'au moment de la mort après une anesthésie prolongée :

1° Les différentes parties des centres nerveux fixent des quantités différentes de chloroforme : le bulbe plus que le cerveau ; la substance blanche plus que la substance grise. Or, ils contiennent respectivement plus de graisses ou substances analogues.

2° Un poids déterminé de substances grasses fixe toujours la même quantité de chloroforme, quantité qui varie de 0 gr. 40 à 0 gr. 45 pour le cerveau, la substance grise et la substance blanche ; et de 0 gr. 35 à 0 gr. 40 pour le cervelet et le bulbe.



QUATRIÈME PARTIE

FIXATION DU CHLOROFORME PAR LES DIFFÉRENTES PARTIES DU SYSTEME NERVEUX PENDANT DES ANESTHÉSIES DE DURÉES DIFFÉRENTES

Dans les expériences précédentes nous avons pu mettre en évidence la constance du rapport de la quantité de chloroforme prise par les centres nerveux à la quantité d'extract chloroformé, la mort survenant après une anesthésie prolongée.

Il était indiqué de déterminer comment ce rapport varie pour des anesthésies de durées différentes. C'est là l'objet des expériences qui vont suivre :

a) Anesthésies mortelles.

Expérience I. — Durée : 2 minutes 30 secondes.

Chien 14 kg. 500.

9 h. 45. — Début avec un mélange de 25 cc. de chloroforme et de 35 cc. d'huile.

9 h. 46. — Sommeil anesthésique, agitation, plaintes.

9 h. 48'30". — Mort.

	Quantité de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quan- tité de chloroforme à l'extrait chloroformé ou quantité de chlo- roforme en grammes pour 100 grammes d'extrait chloroformé
Substance grise. .	43,4	21,1	41	7,8	0,41
Substance blanche.	43,4	36	61,6	22,3	0,19
Bulbe	61,5	25,3	63,8	16,1	0,38
Cervelet	46,7	22,4	51,2	11,5	0,40
Cerveau	46,6	24	55	13,3	0,35

Expérience II. — Durée : 12 minutes.

Chienne de 11 kg.

10 h. 25. — Début avec un mélange de 15 cc. de chloroforme et de 30 cc. d'huile.

10 h. 27. — Se plaint.

10 h. 28. — Sommeil anesthésique.

10 h. 29. — Se plaint.

10 h. 32. — On ajoute 15 cc. de chloroforme.

10 h. 36. — On ajoute 15 cc. de chloroforme.

10 h. 38. — Arrêt respiratoire. Un mouvement respiratoire toutes les 30 secondes.

10 h. 40. — Mort.

	Quantité de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Substance grise . .	37,2	21,4	37,2	7,96	0,46
Substance blanche.	70	31,05	65,2	20,25	0,35
Bulbe	73,8	29,5	62,4	18,4	0,40
Cervelet	51,5	23,4	53	12,4	0,42
Cerveau	53,6	23,2	54,4	12,65	0,42

Expérience III. — Durée : 22 minutes.

Chien 11 kg.

10 heures. — Début avec un mélange de 10 cc. de chloroforme et 20 cc. d'huile.

10 h. 1. — L'animal ne respire pas.

10 h 1'30". — Inspirations profondes.

10 h. 2. — Anesthésie.

10 h. 5. — On donne de l'air pendant une minute l'animal respirant mal.

10 h. 6. — Respiration rapide superficielle.

10 h. 15. — On ajoute 10 cc. de chloroforme.

10 h. 17. — On ajoute 10 cc. de chloroforme.

10 h. 19. — On ajoute 10 cc. de chloroforme. Arrêt de la respiration pendant 2 minutes.

10 h. 21. — Inspirations lentes, profondes.

10 h. 23. — On ajoute 10 cc. de chloroforme.

10 h. 24. — Mort.

	Quantité de chloroforme pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Substance grise. .	45,4	20,4	48,2	9,35	0,48
Substance blanche.	65	29,5	71	20,9	0,31
Cerveau	54,6	22,9	59,4	13,6	0,40

Expérience IV. — Durée : 34 minutes.

Chienne 16 kg.

10 heures. — Début avec un mélange de 20 cc. de chloroforme et 60 cc. d'huile. Agitations, plaintes.

10 h. 1. — Syncope. On donne de l'air, respiration artificielle.

10 h. 9. — Reprise de l'anesthésie.

10 h. 9'30". — Sommeil anesthésique. Respiration calme.

10 h. 28. — On ajoute 20 cc. de chloroforme.

10 h. 35. — Deux mouvements respiratoires par minute.

10 h. 38. — Respiration normale, régulière.

10 h. 40. — On ajoute 5 cc. de chloroforme.

10 h. 44. — Arrêt respiratoire. Mort.

	Quantité de chloroforme pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Substance grise. .	34,2	20,5	35,8	7,35	0,46
Substance blanche. .	68,3	25,2	64,6	16,3	0,42
Bulbe	63	27,7	63	17,5	0,36
Cervelet	38,5	22,1	48,6	10,7	0,36
Cerveau	43,1	21,8	46,6	10,1	0,42

Ces expériences permettent les conclusions suivantes :

1° Au moment de la mort par le chloroforme le rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé de la *substance grise* est toujours sensiblement le même quelle que soit la durée de l'anesthésie.

2° Le rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé de la *substance blanche* est un nombre qui croît avec la durée de l'anesthésie.

Ce rapport semble tendre vers une limite qui est atteinte au bout de 35 minutes.

A vrai dire il n'y a là rien qui doive surprendre. Les anatomistes nous ont appris combien sont différentes les circulations sanguines respectives dans la substance blanche et dans la substance grise. Dès lors, on comprend que le sang, véhicule du chloroforme, arrivant à ces différents territoires du cerveau en quantités différentes ou plus exactement avec un débit différent les imprègnent aussi d'une façon différente ; c'est seulement au bout d'un temps plus long que le territoire le moins vascularisé, en fait la substance blanche, acquière son maximum de saturation.

b) Anesthésie non mortelle.

Chienne 8 kg. 500.

10 h. 27. — Début avec un mélange de 20 cc. de chloroforme et de 60 cc. d'huile.

10 h. 29. — Anesthésie. Respiration calme, régulière.

11 h. 7. — On ajoute 5 cc. de chloroforme.

11 h. 29. — Ouverture du thorax.

11 h. 29'30". — *Section des gros vaisseaux de la base du cœur.*

11 h. 30. — Mort.

	Quantité de chloroforme pour 100 grammes de tissu frais	Extrait sec p. 100	Extrait chloroformé pour 100 grammes d'extrait sec	Extrait chloroformé pour 100 grammes de tissu frais	Rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé
Substance grise. .	31,6	20,4	40,6	8,3	0,38
Substance blanche.	67,5	31,7	65,6	20,8	0,32
Bulbe	60,5	29,3	64	18,75	0,32
Cervelet	43,5	22,7	47,4	10,75	0,40
Cerveau	39,7	23,6	50,4	11,9	0,33

Dans cette dernière expérience l'animal n'est pas mort par le chloroforme. Or, malgré la longue durée de l'anesthésie, le rapport de la quantité de chloroforme à l'extrait chloroformé est inférieur aux nombres trouvés dans nos expériences précédentes.

Il paraît donc exister un point de saturation qui est atteint seulement au moment de la mort.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° D'une façon générale, dans les centres nerveux, les organes que nous avons étudiés fixent d'autant plus de chloroforme, au cours d'une anesthésie, qu'ils sont plus riches en substances grasses.

2° Après une anesthésie prolongée amenant la mort de l'animal, si l'on considère une partie déterminée du système nerveux, sa teneur en chloroforme est toujours la même relativement à sa teneur en graisses. C'est ainsi qu'après la mort le bulbe et le cervelet renferment toujours de 0 gr. 35 à 0 gr. 40 de chloroforme pour 100 gr. de graisses ; le cerveau : substance grise et substance blanche de 0 gr. 40 à 0 gr. 45.

Au moment de la mort, et pour un organe donné, le rapport ainsi déterminé représente un point de saturation (1).

3° Quand la mort survient après une anesthésie de courte durée les différentes parties du système nerveux central n'ont pas toutes atteint cette teneur en chloroforme. La substance grise est celle qui se sature le plus rapidement : elle a atteint son point de saturation au bout de 2 minutes alors que la substance blanche l'atteint en 35 minutes.

4. En effet, nous avons vu, par des expériences *in vitro*, que les centres nerveux sont capables de fixer des quantités de chloroforme beaucoup plus grandes que celles qui sont atteintes dans l'organisme pendant l'anesthésie.

Nous avons expliqué ce phénomène par la différence de vascularisation des deux tissus (voir p. 28).

4° Si après une anesthésie même très prolongée, l'animal en état de narcose, est tué par section des gros vaisseaux, aucune des parties des centres nerveux n'a atteint sa saturation mortelle.

Il est intéressant de remarquer que la mort peut survenir sans que la substance blanche soit saturée. Au contraire, au moment de la mort la substance grise a toujours atteint son point de saturation aussi courte qu'ait été la durée de l'anesthésie.

*
* *

Il existe une relation évidente entre l'anesthésie et la fixation du chloroforme par les lipoides. Nous ne voulons pas dire par là que la présence du chloroforme dans les graisses soit en elle-même la cause de l'anesthésie. Mais il est possible qu'elle suffise à modifier les fonctions des autres constituants de la cellule et à troubler le jeu des fonctions vitales; action toute passagère et transitoire qui aurait pour résultat l'abolition de la sensibilité et qui cesserait avec l'élimination de l'anesthésique.

Vu :

Le Président,
A. ROGER.

Vu :

Le Doyen,
M. DEBOVE.

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

